

УДК 616.5-002-053.2-085:615.37

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИМУНОФАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© 2005 г. Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. В. Галанина,
Н. В. Швецова, О. В. Шутова, Н. А. Федосимова,
Н. А. Ковязина, Е. Ю. Тарасова, Н. П. Леушина

Государственная медицинская академия, г. Киров

Современное лечение детей раннего возраста, страдающих atopическим дерматитом, включает проведение мероприятий, направленных на коррекцию нарушенного метаболизма и детоксикацию организма, назначение гипоаллергенной диеты и местной глюкокортикостероидной терапии, противовоспалительных и антимедиаторных препаратов [1 — 5, 10, 11]. Однако указанная терапия далеко не всегда приводит к наступлению продолжительной клинической ремиссии при тяжелом течении заболевания, что заставляет искать новые схемы и методы лечения. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение влияния иммуномодулирующей терапии на клиническое течение и состояние иммунитета у больных atopическим дерматитом.

Данные, полученные нами в результате обследования достаточно большого количества детей раннего возраста с тяжелым течением atopического дерматита, свидетельствуют о том, что эффективность комплексной терапии таких больных значительно повышается при одновременном проведении курсов лечения иммуномодуляторами нового поколения — имунофаном или полиоксидонием, которые обладают иммунокорригирующим, противовоспалительным, детоксикационным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, регулируют продукцию цитокинов [6, 8, 9]. Следует отметить, что имунофан и полиоксидоний не имеют противопоказаний к применению, не вызывают развития осложнений и побочных реакций, их можно назначать в сочетании с разными лекарственными средствами; после проведения курса лечения имунофаном и полиоксидонием терапевтический эффект сохраняется в течение 3—4 месяцев.

Пациенты и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 105 детей в возрасте от 8 месяцев до 3 лет, больных atopическим дерматитом. Развитие заболевания происходило на фоне экссудативно-катаральной аномалии конституции. У всех больных atopическим дерматитом были выявлены признаки поливалентной сенсибилизации к пищевым, бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. У пациентов отмечались клинические проявления, соответствующие критериям тяжелого течения распространенного atopического дерматита [7]. Обострения аллергического воспаления кожи возникали каждые 1—1,5 месяца.

Всем находившимся под наблюдением больным назначали индивидуальную гипоаллергенную диету и местную глюкокортикостероидную терапию (эмульсия или крем адвантан). Медикаментозное лечение включало детоксикационную терапию, элиминацию аллергенов и продуктов нарушенного метаболизма из организма (раствор тиосульфата натрия, раствор унитиола, активированный уголь, смекта), восстановление де-

Включение имунофана и полиоксидония в комплексное лечение детей раннего возраста с тяжелым течением atopического дерматита способствовало более быстрому наступлению продолжительной ремиссии, обеспечивало нормализацию многих показателей иммунитета.

Ключевые слова: atopический дерматит, имунофан, полиоксидоний, ремиссия, иммунитет.

тельности желудочно-кишечного тракта (ферментные препараты — панкреатин или креон; эубиотики — бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин) и коррекцию нарушенного обмена веществ (тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, токоферола ацетат, ретинола ацетат, липоевая кислота, карнитина хлорид, рибоксин). Все больные в процессе лечения принимали препараты антимедиаторного и противовоспалительного действия (фенкарол, перитол, кетотифен). Вместе с тем в комплексное лечение 30 больных включали имунофан (0,005 % раствор в дозе 0,1 мг/кг подкожно один раз в день через два дня на третий, 5 инъекций), а 30 — полиоксидоний (1 мг/кг в 1—1,5 мл воды для инъекций внутримышечно один раз в день через два дня на третий, 5 инъекций). Лечение имунофаном и полиоксидонием начинали со второго дня наблюдения, осложнений и побочных реакций у больных не возникало.

У детей с atopическим дерматитом в период обострения заболевания и после наступления клинической ремиссии исследовали показатели иммунитета: определяли содержание CD3-, CD22-, CD4- и CD8-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами ИКО-90, ИКО-12, ИКО-86 и ИКО-31), уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и общего Ig E (метод иммуноферментного анализа), концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов (с применением микрочастиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН- α), интерлейкина-1бета (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа). Результаты исследования показателей иммунологической реактивности у больных atopическим дерматитом сравнивали с таковыми у 80 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

Результаты и их обсуждение

В период обострения заболевания у детей с тяжелым течением распространенного atopического дерматита отмечалась эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, моторное возбуждение, беспокойный сон. На коже щек, волосистой части головы и шеи, за ушными раковинами обнаруживалась гиперемия и отечность, микровезикулы, мелкие точечные эрозии с капельками серозного экссудата, микротрещины. Наряду с экзематозными изменениями и шелушением кожи у них отмечалась лихенизация с локализацией в локтевых и подколенных сгибах, на тыльной стороне кистей, лучезапястных суставах. Вокруг этих очагов отмечалось наличие папулезных

элементов или бляшек. Больных беспокоил сильный зуд, на коже обнаруживались следы расчесов. На непораженных участках кожи у 73 % больных выявлялся красный, а у 23 % — белый дермографизм. У 92 % пациентов периферические лимфоузлы (затылочные, подчелюстные, подмышечные, паховые) достигали величины лесного или грецкого ореха, имели мягкую консистенцию и не были спаяны с окружающими тканями. У 29 % пациентов в периоде обострения болезни прослушивался функциональный систолический шум на верхушке сердца, на ЭКГ регистрировались признаки обменно-дистрофических изменений в миокарде. У 40 % больных отмечалось небольшое увеличение печени, которая имела мягкую консистенцию, у 4 % — селезенки, выступавших из-под края реберной дуги на 1—2 и 0,5—1 см соответственно. При ультразвуковом исследовании у 71 % больных обнаруживались признаки реактивных изменений ткани печени, у 63 % — гипотонической дискинезии желчевыводящих путей, у 40 % — реактивных изменений ткани поджелудочной железы. Со стороны периферической крови у пациентов в периоде обострения заболевания констатировалось уменьшение количества эритроцитов, понижение уровня гемоглобина и цветового показателя, увеличение общего количества лейкоцитов, абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, выраженная эозинофилия.

Исследования показали, что у детей с тяжелым течением распространенного atopического дерматита в периоде обострения заболевания отмечались выраженные изменения многих параметров иммунологической реактивности (таблица). Так, у них обнаруживалось уменьшение относительного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD8-клеток ($p < 0,02$), увеличение абсолютного количества CD22-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов G ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$) и M ($p < 0,001$), резко выраженное повышение уровня общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке, снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$), значительное повышение уровня интерферона-альфа ($p < 0,001$) и резко выраженное повышение уровня интерлейкина-1бета ($p < 0,001$) в сыворотке крови.

Таким образом, у пациентов в периоде обострения болезни констатировались признаки относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, нарушение неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности, высокий уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-1 β) в сыворотке крови.

На фоне проводимого лечения у всех детей улучшалось самочувствие, нормализовывался сон, отмечалось уменьшение, а затем исчезновение кожного зуда и воспалительных изменений на коже, уменьшение размеров периферических лимфоузлов, исчезновение функционального систолического шума на верхушке

сердца и признаков обменно-дистрофических изменений на ЭКГ, других проявлений заболевания. Со стороны периферической крови у них в периоде клинической ремиссии сохранялось небольшое уменьшение количества эритроцитов, понижение уровня гемоглобина и цветового показателя, увеличение общего количества лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов.

Наступление периода клинической ремиссии заболевания у группы больных, получавших общепринятую терапию, регистрировалось спустя $(28,0 \pm 0,7)$ суток, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном — спустя $(24,7 \pm 1,2)$ суток, а получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием — спустя $(23,0 \pm 0,7)$ суток от начала лечения. Таким образом, у пациентов, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном или полиоксидонием, клиническая ремиссия болезни наступала в среднем на 3 и 5 суток раньше, чем у пациентов, получавших общепринятое лечение.

Исследования, проведенные через 1—2 дня после наступления клинической ремиссии, позволили выявить у детей с атопическим дерматитом, получавших общепринятое лечение и комплексную терапию в сочетании с имунофаном или полиоксидонием, неоднозначные сдвиги параметров иммунологической реактивности.

Установлено, что у группы детей с атопическим дерматитом, получавших общепринятое лечение, в периоде клинической ремиссии сохранялись выраженные изменения показателей иммунитета, близкие по своему характеру тем, которые обнаруживались в периоде обострения болезни (см. таблицу).

Иной характер имели изменения показателей иммунологической реактивности в периоде клинической

ремиссии у детей с атопическим дерматитом, получавших комплексную терапию в сочетании с имунофаном или полиоксидонием.

Так, в группе больных, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном (см. таблицу), отмечалось увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$), CD22-клеток ($p < 0,001$) и CD4-клеток ($p < 0,01$) в крови, снижение уровня иммуноглобулина G ($p < 0,001$) и повышение уровня иммуноглобулина E ($p < 0,02$) в сыворотке, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,05$) и фагоцитарного индекса ($p < 0,01$), повышение уровня интерферона-альфа ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Причем у этой группы больных уровень общего иммуноглобулина E в сыворотке крови был ниже ($p < 0,001$), а показатель фагоцитарной активности нейтрофилов — выше ($p < 0,01$), чем у больных, получавших общепринятое лечение.

В группе больных атопическим дерматитом, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием (см. таблицу), в периоде клинической ремиссии констатировалось уменьшение относительно количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, снижение уровня иммуноглобулина G ($p < 0,001$), повышение уровня общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$), уровней интерферона-альфа ($p < 0,001$) и интерлейкина-1бета ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Однако у этих пациентов уровни иммуноглобулина G и интерферона-альфа в сыворотке крови оказались выше ($p < 0,001$, $p < 0,001$), а уровень интерлейкина-1бета — ниже ($p < 0,001$) по сравнению с больными, получавшими общепринятое лечение.

Дальнейшее наблюдение позволило установить, что у группы больных атопическим дерматитом, получав-

Показатели иммунитета у детей с тяжелым течением распространенного атопического дерматита ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети n = 80	Больные в периоде обострения n = 105	Больные в периоде ремиссии, n = 105		
			получавшие общепринятое лечение n = 45	получавшие лечение в сочетании с имунофаном n = 30	получавшие лечение в сочетании с полиоксидонием n = 30
CD3-лимфоциты, %	$52,30 \pm 1,17$	$42,30 \pm 1,42^*$	$44,77 \pm 0,95^*$	$49,70 \pm 1,28$	$46,21 \pm 1,26^*$
CD3-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,89 \pm 0,05$	$2,08 \pm 0,17$	$2,10 \pm 0,14$	$2,76 \pm 0,15^*$	$1,90 \pm 0,14$
CD22-лимфоциты, %	$28,30 \pm 0,65$	$28,75 \pm 0,83$	$28,50 \pm 0,70$	$29,51 \pm 1,45$	$28,54 \pm 0,67$
CD22-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,02 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,10^*$	$1,34 \pm 0,09^*$	$1,64 \pm 0,16^*$	$1,13 \pm 0,05$
CD4-лимфоциты, %	$49,30 \pm 1,19$	$48,61 \pm 2,00$	$50,02 \pm 1,79$	$46,82 \pm 2,37$	$50,57 \pm 1,43$
CD4-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,93 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,07$	$1,08 \pm 0,09$	$1,27 \pm 0,13^*$	$0,94 \pm 0,09$
CD8-лимфоциты, %	$25,60 \pm 0,93$	$21,83 \pm 1,15^*$	$22,29 \pm 0,96^*$	$22,59 \pm 1,42$	$25,93 \pm 0,89$
CD8-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,48 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,03$
Ig G, г/л	$8,40 \pm 0,01$	$4,67 \pm 0,31^*$	$5,52 \pm 0,21^*$	$6,39 \pm 0,25^*$	$6,98 \pm 0,23^*$
Ig A, г/л	$0,57 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,57 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,05$
Ig M, г/л	$1,00 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,04^*$	$0,64 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,10$
Ig E, МЕ/мл	$94,00 \pm 25,90$	$463,75 \pm 60,14^*$	$427,60 \pm 47,20^*$	$201,25 \pm 37,18^*$	$432,20 \pm 12,30^*$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,070 \pm 0,003$	$0,066 \pm 0,007$	$0,054 \pm 0,004$	$0,064 \pm 0,008$	$0,058 \pm 0,007$
ФАН, %	$73,40 \pm 1,66$	$57,92 \pm 2,72^*$	$58,70 \pm 2,69^*$	$67,53 \pm 1,96^*$	$68,76 \pm 1,83$
ФИ	$11,90 \pm 0,29$	$8,20 \pm 0,46^*$	$8,70 \pm 0,79^*$	$9,47 \pm 0,31^*$	$10,48 \pm 0,21$
НСТ-тест, %	$17,60 \pm 1,03$	$13,37 \pm 0,88^*$	$13,52 \pm 0,78^*$	$16,47 \pm 0,81$	$16,93 \pm 1,09$
ИФН-α, пкг/мл	$18,72 \pm 0,81$	$77,25 \pm 9,47^*$	$61,90 \pm 9,21^*$	$70,24 \pm 6,25^*$	$84,96 \pm 5,03^*$
ИЛ-1β, пкг/мл	$16,26 \pm 1,13$	$537,35 \pm 72,72^*$	$463,31 \pm 34,22^*$	$42,92 \pm 11,64$	$68,73 \pm 13,46^*$
ФНО-α, пкг/мл	$8,06 \pm 1,02$	$6,73 \pm 0,21$	$6,89 \pm 0,21$	$7,29 \pm 0,36$	$5,83 \pm 0,45$

Примечание. * — $p < 0,05$ — $0,001$.

ших общепринятую терапию, спустя ($30,5 \pm 0,7$) суток от начала клинической ремиссии вновь появились признаки аллергического воспаления кожи в виде экземы и папулезной сыпи, хотя изменения кожных покровов были ограниченными и менее выраженными, чем в начале наблюдения. У групп детей с атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном или полиоксидонием, клинических признаков обострения болезни не регистрировалось в течение 6—9 месяцев от начала ремиссии.

Результаты наблюдений и исследований свидетельствуют о том, что у детей раннего возраста с тяжелым течением распространенного атопического дерматита, получавших общепринятую терапию, в периоде клинической ремиссии болезни, которая продолжалась 1 месяц, сохранялись выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности. В то же время у детей, в комплексное лечение которых были включены имунофан или полиоксидоний, констатировалось более быстрое наступление продолжительной (в течение 6—9 месяцев) клинической ремиссии заболевания и отмечалась нормализация или выраженная тенденция к нормализации многих параметров иммунологической реактивности.

Высокая клиническая и иммуномодулирующая эффективность имунофана и полиоксидония, отсутствие осложнений и побочных реакций при их применении позволяют рекомендовать широкое использование этих препаратов в комплексном лечении детей раннего возраста с тяжелым течением распространенного атопического дерматита.

Список литературы

1. Балаболкин И. И. Атопический дерматит / И. И. Балаболкин // Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина. — М., 1998. — С. 258—293.
2. Балаболкин И. И. Иммуноterapia аллергических болезней у детей / И. И. Балаболкин // Там же. — С. 139—152.
3. Балаболкин И. И. Фармакотерапия аллергических заболеваний у детей / И. И. Балаболкин // Там же. — С. 121—139.
4. Зверькова Ф. А. Болезни кожи детей / Ф. А. Зверькова. — СПб., 1994. — 236 с.
5. Иллек Я. Ю. Атопический дерматит у детей раннего возраста / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, Е. Ю. Тарасова. — Киров, 2003. — 104 с.
6. Лебедев В. В. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев, Т. М. Шелепова, О. Г. Степанов и др. — М., 1998. — 198 с.
7. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». — М., 2000. — 84 с.
8. Петров Р. В. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24—28.
9. Пинегин Б. В. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизмы действия и клиническое применение / Б. В. Пинегин, А. С. Сараф. — М., 2000. — 84 с.
10. Ревякина В. А. Местная глюкокортикостероидная терапия аллергических заболеваний кожи у детей: Руководство для врачей / В. А. Ревякина, И. Я. Шахмейстер, Н. И. Вознесенская. — М., 1999. — 34 с.
11. Торопова Н. П. Экзема и нейродермит у детей / Н. П. Торопова, О. А. Синявская. — Екатеринбург, 1993. — 448 с.

IMUNOFAN AND POLYOXIDONIUM THERAPEUTIC EFFECT BY ATOPIC DERMATITIS SERIOUS PROCEEDING IN CHILDREN AT THE EARLY AGE

Ya. Yu. Illek, G. A. Zaitseva, A. V. Galanina,
N. V. Shvetsova, O. V. Shutova, N. A. Fedosimova,
N. A. Kovyazina, E. Yu. Tarasova, N. P. Leushina

State Medical Academy, Kirov

Inclusion of imunofan and polyoxidonium in complex treatment of children at the early age with atopic dermatitis serious proceeding contributed to quicker coming of long remission, secured normalization of many immunity indices.

Key words: atopic dermatitis, imunofan, polyoxidonium, remission, immunity.